

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報 (A)

昭54—46840

⑫Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 31/73 //  
(A 61 K 31/73  
A 61 K 31/545)

識別記号  
ADZ

⑬日本分類  
30 G 181.3  
30 G 133.71  
30 H 612

庁内整理番号  
6617—4C

⑭公開 昭和54年(1979)4月13日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮抗菌組成物

⑯特 願 昭52—114020

⑰出 願 昭52(1977)9月22日

⑱発 明 者 石丸寿保

吹田市桃山台 2—7, D—14

同 畑村真理子

大阪市東淀川区瑞光通 4—34

同 新田孟

吹田市泉町 5—23—2 東和荘

⑲発 明 者 畠中稔

高槻市天神町 2—11—25

⑳出 願 人 財団法人産業科学研究協会

大阪市東区内本町橋詰町58—7

大阪商工会議所ビル大阪工業  
会内

㉑代 理 人 弁理士 野河信太郎

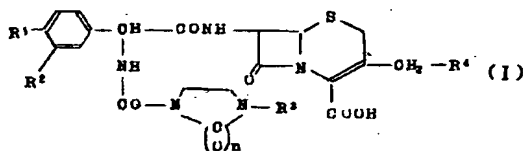
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

抗 菌 組 成 物

2. 特 許 請 求 の 範 囲

1. 式 (I) :



(式中 R<sup>1</sup>は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基またはアシロキシ基、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子またはニトロ基、R<sup>3</sup>は低級アルキル基、R<sup>4</sup>はアセトキシ基または変置環チオ基、n は 1 または 2 をそれぞれ意味する。)

を有する D (—) セファロsporin 系化合物またはその医薬的に受容な塩とアミノグリコシド系抗生物質またはその医薬的に受 容 な 塩 を 含 む こ

とよりなる抗菌組成物。

2. 式 (I) のセファロsporin 系化合物またはその塩とアミノグリコシド系抗生物質またはその塩との重量比が 200 : 1 ~ 1 : 2 である特許請求の範囲第 1 項記載の組成物。

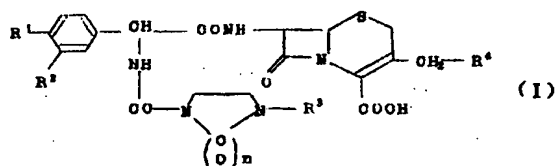
3. アミノグリコシド系抗生物質がカナマイシン、デオキシカナマイシン B、アミカシン、トブラマイシン、ネブラマイシン、ムタミシン、ペルドミシン、シソミシン、セルドマイシン、デストマイシン、ジヒドロスペクトノマイシン、カネシドマイシンまたはゲンタマイシンである特許請求の範囲第 1 項または第 2 項記載の組成物。

4. 注射投与用に調整された特許請求の範囲第 1 項 ~ 第 3 項記載の組成物。

63 特 入

5. 発 明 の 詳 細 な 説 明

この発明は新規な抗菌組成物に関する。より詳しくは、この発明は式 (I) :



(式中  $R^1$  は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基またはアシロキシ基、 $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子またはニトロ基、 $R^3$  は低級アルキル基、 $R^4$  はアセトキシ基またはアセトキシ基、 $n$  は 1 または 2 をそれぞれ意味する。)

を有する D (-) セファロスポリン系化合物またはその医薬的に受容な塩とアミノグリコシド系抗生物質またはその医薬的に受容な塩を含むことよりなる抗菌組成物を提供するものである。

一般にセファロスポリン系抗生物質は毒性が低く、優れた抗菌力を示すものが多い。しかしながら、 $\beta$ -ラクタム系に卓越を示すものは殆んど知られていない。

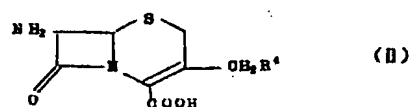
一方、いわゆるアミノグリコシド系抗生物質は

この発明の抗菌組成物は、強力な相乗効果のためセファロスポリン系化合物およびアミノグリコシド系抗生物質のそれぞれ単独使用より少量で所期の効果が得られ、ことにアミノグリコシド系抗生物質の使用時の副作用が軽減されるという特長を有する。また、それぞれの化合物の抗菌スペクトルが補われ、また耐性獲得が遅くなるものと信ぜられる。

この発明に使用される式 (I) のセファロスポリン系化合物は D (-) 系であるのが望ましい。その一部は例えば、特開昭 52-87189 号で公知である。しかし大部分は新規物質である。これらの製法および性質については、特開昭 51-11,125 号明細書の記載が参照される。

式 (I) のセファロスポリン系化合物の製法の一例を示せば、

式 (II):



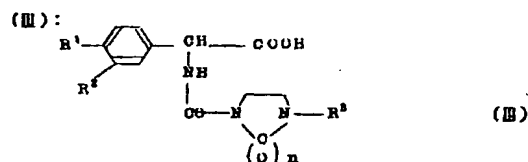
特開昭 54-46840(2)  
 細菌菌に対し強い抗菌力を示すことが知られているが、聴覚や腎毒性の副作用があるのでより少ない量の使用で所望の効果が達せられれば好ましいわけである。

アミノグリコシド系抗生物質例えばゲンタマイシンまたはトブラマイシンと、ペニシリン系抗生物質であるカルペニシリンとの併用で細菌菌に相乗効果を示すことは公知である (例えば The Japanese Journal of Antibiotics 1977 年 3 月 209 頁)。

この発明の発明者らは、先に一般式 (I) に属する一群のセファロスポリン系化合物が細菌菌に対しても優れた抗菌力と、他のグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対しても広い抗菌スペクトルを示し、その上血中濃度や臓器内濃度分布も良好なことを見出した。更にこれらセファロスポリン系化合物の検討を行った結果、アミノグリコシド系抗生物質と併用すると、特に細菌菌に対し強力な相乗効果があることを見出しこの発明をなすに至った。

(式中  $R^4$  は式 (I) で定義したと同一。)

を有する 7-アミノセファロスポラン酸類に式



(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  および  $n$  は式 (I) で定義したと同一。)

を有するカルボン酸の反応性誘導体を常法によつて反応させればよい。

式 (III) の化合物は、置換フェニルグリシンのアミノ基に常法によつて基 -  $COO - N - R^3$  を導入

して作ることができる。

なお、式 (I) で  $R^1$  が低級アルコキシカルボニルオキシ基およびアシロキシ基の化合物は、式 (I) で  $R^1$  がヒドロキシ基の化合物を一旦生成してから作ることもできる。勿論、式 (I) で  $R^4$  がアセトキシ基の化合物は式 (I) で  $R^4$  がアセトキシ基

の化合物から導くことができる。

式(Ⅲ)のカルボン酸として、D(-)体を用いると、所望のD(-)体のセファロスボリン系化合物が得られる。

式(I)における用語“低級アルコキシカルボニル基”、“低級アルキル基”の“低級”とは炭素数1~4個を意味する。“アシロキシ基”の好ましい例はアセトキシ基、プロピオニルオキシ基のような低級脂肪族アシロキシ基、ベンゾイルオキシ  
アセトキシ基などの芳香族アシロキシ基などである。“ハ  
10  
ロゲン原子”の好ましい例はクロル原子である。  
“置換環チオ基”の好ましい例は1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオ基、5-メチル(またはエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオ基、1-メチル-(1,2,3,4-テトラゾール)-5-イル-チオ基がある。

次に、式(I)のセファロスボリン系化合物の好ましい具体例を挙げれば次の通りである。

a) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ

4) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-p-ヒドロ  
キシフエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-カルボン酸、

b) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-m-クロ  
ロ-p-エトキシカルボニルオキシ(またはプロ  
ポキシカルボニルオキシまたは1-ブトキシカル  
ボニルオキシ)-フエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

c) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-m-クロ  
ロ-p-アセトキシ(またはプロピオニルオキシ)-

ン-1-イル-カルボニルアミノ)-p-エトキ  
シカルボニルオキシ(またはプロポキシカルボニ  
ルオキシまたは1-ブトキシカルボニルオキシ)-  
フエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

d) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-p-アセ  
トキシ(またはプロピオニルオキシ)-フエニル  
アセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

e) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-p-アセ  
トアセトキシフエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

フエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

f) 7-[D(-)-α-4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-m-クロロ-p-  
アセトアセトキシフエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

g) 7-[D(-)-α-(4-メチル(またはエチルまたはプロピル))-2,3-ジオキソ-ビペラジ  
ン-1-イル-カルボニルアミノ]-m-クロ  
ロ-p-ヒドロキシフエニルアセタミド]-3-(5-メチル(または水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸、

1) 7-(D(-)-α-(4-メチル(またはブ  
ロビル)-2,3-ジオキソピペラジン-1-イ  
ル-カルボニルアミノ)-ω-クロロ(または水  
素)フェニルアセタミド)-3-(5-メチル(ま  
たは水素)-1,3,4-チアジアゾール-2-  
イル-チオメチル)-3-セファム-4-カルボ  
ン酸、

3) および上記の「2,3-ジオキソピペラジン」  
の代りに「2-オキソイミダゾリジン」化合物。

アミノグリコシド系抗生物質としてはカナマイ  
シン、デオキシカナマイシンB、ペルドミシン、  
シソミシン、セルドマイシン、デストマイシン、  
ジヒドロスペクチノマイシン、アミカシン、トプ  
ラマイシン、ネブラマイシン、ムタミシン、カネ  
ンドマイシン、ゲンタマイシンなど並びにこれら  
の類似物質が挙げられる。

アミノグリコシド系抗生物質の医薬的に受容な  
塩ならびに式(1)のセファロスボリン系化合物の  
医薬的に受容な塩は、それぞれの投与分野で公知

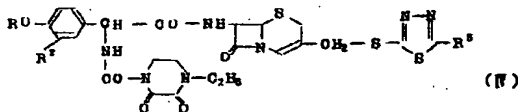
のものが含まれる。  
この発明に使用される有効成分は、一般に非経  
口投与に適しており、従つてこの発明の組成物は  
非経口投与用に調整するのが一般に好ましい。  
非経口投与用の担体としては、当該分野で公知の  
ものが利用される。例えば生理食塩水、リンゲル  
液の如きものを用いてもよい。

式(1)のセファロスボリン系化合物とアミノグ  
リコシド系抗生物質の配合割合(重量比)は、例  
えば200:1~1:2、より普通には100:1~1:1  
であつてもよく、50:1~30:1が有利であろう。

通常成人1日当り、この発明の組成物の200~  
6000mg、より普通には100mg~3000mgが投与さ  
れるであろう。

しかし、全身感染症や頑固な微生物による感染  
症にはより高い用量を用いてもよい。

次にこの発明に使用されるセファロスボリン系  
の新規物質の中、代表的な化合物である式(II):

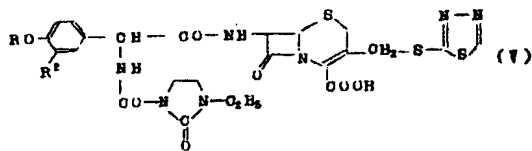


で表わされる化合物(但し、何れもD(-)体)の  
物理的性質を表1に示す。

表 1.

化合物名	R	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	m p t(分解)	I R μmax cm <sup>-1</sup>	UV λmax nm
1	H	oI	H	159~164	1780, 1730~1660	234, 271(エタノール)
2	H	H	H	163~166	1780	233, 270(エタノール)
3	CH <sub>3</sub> CO	H	H	169~172	1780, 1720~1650	264(メタノール)
4	CH <sub>3</sub> CO	oI	H	143~146	1780, 1720~1650	265
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCO	H	H	158~162	1780, 1720~1650	264(メタノール)
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCO	oI	H	149~152	1780, 1720~1650	264(メタノール)
7	H	oI	CH <sub>3</sub>	157~162	1765	272(エタノール)
8	H	H	CH <sub>3</sub>	—	1780	265(エタノール)
9	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CO	H	H	—	1780	264(メタノール)
10	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CO	oI	H	—	1780	264(メタノール)
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCO	H	CH <sub>3</sub>	147~157	1765	268(95%エタノール)
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCO	oI	CH <sub>3</sub>	147~152	1765	267(95%エタノール)
13	iso-C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> OCO	H	H	144~148	1765	267
14	n-C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> OCO	H	H	152~156	—	—
15	iso-C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> OCO	H	H	152~159	—	—
16	n-C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> OCO	H	H	150~155	—	—

また式(V):



で表わされる化合物〔但し、何れもD(-)体〕の物理的性質を表2に示す。

(以下余白)

表 2.

底	R	R <sup>2</sup>	m.p.°C (分解)	IR maxKBr(cm <sup>-1</sup> )	95%エタノール UV λmax(nm)
17	H	H	159 ~162	1780 1640 ~1720	216 275
18	CH <sub>3</sub> CO	H	177 ~179	1770 1720 1660 1600 (ナトリウム塩)	235 271
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	128 ~130	1770 1650 ~1720	222 270
20	H	cf (ナトリウム塩)	178 ~182 (ナトリウム塩)	1775 1720 1660 1600 (ナトリウム塩)	232 286 (ナトリウム塩)
21	CH <sub>3</sub> CO	cf	136 ~139	1780 1650 ~1720	222 270
22	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	cf	142 ~145	1780 1650 ~1720	217 269
23	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	cf	117 ~119	1780 1650 ~1720	218 270

次にこの発明の化合物の製造例を挙げる。

製造例

7-[D-(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-ビペラジン-2-イル-カルボニルアミノ)-p-エトキシカルボニルオキシ-フェニルアセタミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸即ち、表1の底5の化合物の製造:

7-[D-(-)-α-ε-プトキシカルボニルアミノ-p-エトキシカルボニルオキシ-フェニルアセタミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸〔mp156~157℃(分解)〕から常法により得られた7-[D-(-)-α-アミノ-p-エトキシカルボニルオキシ-フェニルアセタミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル)-3-セフエム-4-カルボン酸を原料として用いた。

これに4-エチル-2,3-ジオキソ-ビペラジン-2-イル-カルボニルクロリドを 法により製造の 49

化合物を得た。

収率: 91%

mp 158~162℃(分解)

IR(KBr): 1780(β-ラクタム)、1720~1650cm<sup>-1</sup>

UV λmax: 264nm(メタノール)

次に試験例を挙げてこの発明を説明する。

試験例

菌株としてATCC17653株から誘導されたシュードモナス・エルギノータKM338(この菌に対するペニシリンG並びにカルベニシリンのMICは各々30,000μg/ml並びに125μg/mlである)を用いた。

マイクロタイター(microtiter)用プレートを使用して、表1に示した化合物底2, 化合物底13, 化合物底5の各々とデオキシカナマイシンB(DKB), アミカシン(AMK)の何れかを種々の濃度で組み合わせ、それぞれの濃度の薬剤を含むトリプチカゼ・ソイ・ブロス(Trypticase soy broth)50μlに、18時間培養した被検菌約2×10<sup>6</sup> cell/mlの

菌液を50μl加え(最終菌濃度 $10^8$  cell/ml)、24時間37℃で静置培養した。菌の発育の有無を肉眼的に判定し、それぞれの併用薬剤の最小発育阻止濃度(MIO)を測定した。その結果を第1a～3b図に示す。これらの図においては横軸に本発明に係る化合物であるNo.2, No.13, No.5の化合物の各々の濃度(μg/ml)を、縦軸にDKBあるいはAMK濃度をとり、その併用薬剤のMIOをプロットして各点を連結して曲線とした。この図においては曲線と縦軸と横軸に囲まれた領域が菌の発育を阻止しない併用薬剤の配合濃度を示す領域であり、この領域を除いた領域における配合濃度で菌の発育を阻止できることを表わしている。即ちこのプロットが、各々の薬剤の単独使用の場合に得られる二つの点を結ぶ直線と縦軸と横軸に囲まれた領域の内側・外側あるいは直線上のどの位置にのるかによつて両薬剤の併用の場合の効果が別れ、内側に凹んだ曲線が得られる場合には相乗作用があり、外側にふくらんだ曲線の場合には拮抗作用があり、直線上にのる場合には相加作用があることを示すものである。

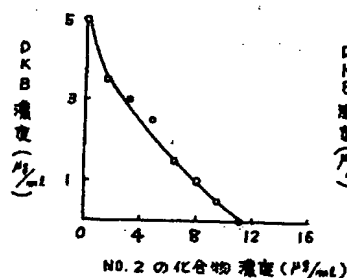
第1a～3b図より、この発明に係る表1のNo.2, No.13, No.5の化合物は何れも直線の内側に凹んだ曲線を与え、デオキシカナマイシンB並びにアミカシンの併用により優れた相乗作用を示すことが理解される。

#### 4. 図面の簡単な説明

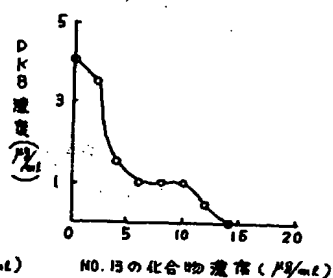
第1a～3b図は本発明の代表的な化合物No.2, No.13, No.5とアミノグリコシド系抗生物質とのシールドモナス菌に対する相乗効果を示すグラフである。

代理人 弁理士 野 河 信 太 郎

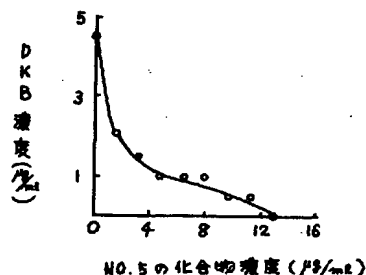
第1a図



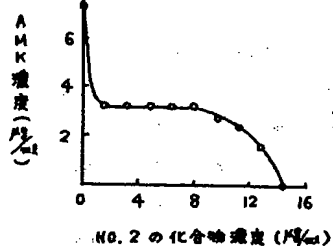
第2a図



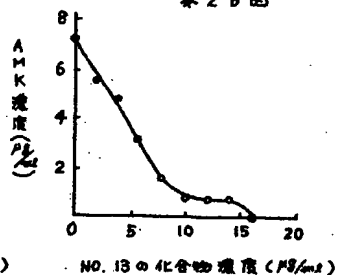
第3a図



第1b図



第2b図



第3b図

